



REC'D 28 DEC 2004

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 OCT. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*04

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES DATE 14 MAI 2004 LIEU 75 INPI PARIS 34 SP N° D'ENREGISTREMENT 0405276 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 14 MAI 2004		11 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET ORES 36 rue de Saint Petersbourg 75008 PARIS	
Vos références pour ce dossier (facultatif) VCstsF1578/4FR			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX TENSIO-ACTIFS TELOMERES ET LEURS APPLICATIONS			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		TS PHARMA	
Prénoms			
Forme juridique		S.A.R.L. Unipersonnelle	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	830 Chemin de Vergon	
	Code postal et ville	13510 EGUILLES	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2^{ème} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES DÉMARCHES ^{Réservé à l'INPI}
DATE **14 MAI 2004**
LIEU **75 INPI PARIS 34 SP**
N° D'ENREGISTREMENT **0405276**
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 191203

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom	CORIZZI	
Prénom	Valérie	
Cabinet ou Société	CABINET ORES	
Nationalité		
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	36 rue de Saint Petersburg
	Code postal et ville	75 010 18 PARIS
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)	01.53.21.11.00	
N° de télécopie (facultatif)	01.53.21.08.88	
Adresse électronique (facultatif)	ores@cabinet-ores.com	
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) CORIZZI Valérie 04-0315		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

La présente invention a pour objet de nouveaux tensioactifs de type télomère, leur utilisation pour la préparation de systèmes supramoléculaires métastables micellaires ou nanoparticulaires, de forme ellipsoïdale. L'invention a également pour objet les nanoparticules atypiques obtenues à partir de ces tensio-actifs et leur utilisation comme
 5 vecteurs de principes actifs, notamment de principes actifs thérapeutiques.

L'utilisation de micelles stabilisées à partir de composés amphiphiles polymérisés combinant des blocs hydrophiles et hydrophobes pour le transport d'actifs thérapeutiques peu solubles dans l'eau a fait l'objet d'un travail de recherche abondant (G.S. Kwon et al, Adv. Drug Deliver. Rev., 16 (1995) 295-309, M. Jones et al, Eur. J.
 10 Pharm. Biopharm., 48 (1999) 101-111, V.P. Torchilin, J. Control. Release, 73 (2001) 137-172). Ces systèmes de vectorisation permettent notamment le transport et la solubilisation d'un certain nombre d'actifs anticancéreux, particulièrement les dérivés polycycliques. Ceux-ci présentent en règle générale une très faible biodisponibilité par voie orale et leur injection par voie intraveineuse entraîne par aggrégation des embolies des vaisseaux
 15 sanguins ainsi qu'une toxicité locale par dépôt solide (A.N. Lukyanov et al, Adv. Drug Deliver. Rev., (2004) disponible sur internet Science Direct). L'utilisation de liposomes, de microémulsions ou de cyclodextrines sont des solutions prometteuses mais qui présentent encore trop de limitations notamment une variabilité trop importante de la solubilisation de ces actifs peu solubles qui dépend en grande partie de leur structure. La mise au point de
 20 systèmes micellaires polymériques de petites tailles représente donc une alternative intéressante à ces technologies.

Grâce à une CMC particulièrement basse, les tensioactifs polymériques constituant ces micelles leur confèrent une stabilité thermodynamique particulièrement élevée et une capacité de rétention des actifs encapsulés très importante. La taille très
 25 faible de ces nanoparticules (inférieure à 100 nm) leur apporte une excellente stabilité *in vivo* ainsi qu'un ciblage passif des sites tumoraux particulièrement irrigués.

Un ciblage actif de ces vecteurs peut-être réalisé par recouvrement de leur surface par des molécules cibles tels que des anticorps, des peptides, des lectines, des sucres, des hormones ou des composés synthétiques spécifiques.

La littérature cite un nombre important de polymères à caractère amphiphile. Ce sont généralement des polymères de type di-block constitués de différents monomères hydrophiles et hydrophobes (M. Jones et al, Eur. J. Pharm. Biopharm., 48
 30 (1999) 101-111, V.P. Torchilin, J. Control. Release, 73 (2001) 137-172). D'autres amphiphiles dérivés de phospholipides et de polymères de polyéthylène glycol et de polyvinyl pyrrolidone ont également été étudiés (A.N. Lukyanov et al, Adv. Drug Deliver. Rev., (2004) disponible sur internet Science Direct).

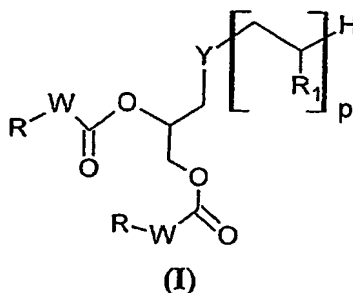
L'objectif de la présente invention est la mise au point de vecteurs nano
 35 particulaires à très faible coût de production et ayant la capacité de transporter à l'intérieur

de leur cavité hydrophobe ou de leur feuillet lipidique une famille très large d'actifs hydrophobes. Les vecteurs nano particuliers de l'invention permettent l'encapsulation, la rétention et la libération de substances dosables. Les applications visées incluent le transport de principes actifs, notamment de principes actifs thérapeutiques, la délivrance épidermique de substances cosmétiques, le diagnostic médical. Notamment le transport d'actifs anticancéreux, d'actifs à usage vaccinal, de matériel génétique, d'enzymes, d'hormones, de vitamines, de sucres, de protéines et de peptides, de lipides, de molécules organiques et inorganiques.

Cet objectif a été atteint grâce à la conception et à la synthèse de nouveaux tensioactifs de type télomère qui permettent de préparer des micelles et nanoparticules ellipsoïdales dotées de propriétés avantageuses par rapport aux micelles polymériques de l'art antérieur.

La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule

(I) :



dans laquelle :

Y représente un atome de soufre ou le groupement $\text{-NH-CO-CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$

W représente un groupement -NH- ou un groupement $\text{-CH}_2\text{-}$

p représente un entier allant de 1 à 50

R_1 représente un groupement choisi parmi les radicaux suivants :



dans lesquels R' représente H ou un groupement hydrophile, comme par exemple un composé hydrocarboné polyhydroxylé en $\text{C}_4\text{-C}_{24}$. Notamment R' peut être choisi parmi les sucres comme par exemple le galactose, le glucose, le mannose, l'acide sialique, lié par son carbone anomère.

R représente un groupement choisi parmi : les radicaux hydrocarbonés en $\text{C}_4\text{-C}_{24}$; les radicaux hydrocarbonés fluorés en $\text{C}_4\text{-C}_{24}$; les radicaux thioalkyls en $\text{C}_4\text{-C}_{24}$, étant entendu que lorsque p représente un entier allant de 1 à 30 et W représente -NH- alors Y représente -S- .

Le groupement R peut notamment être choisi parmi les radicaux suivants :

- Le radical thiooctyl
- Les radicaux hydrocarbonés en C_4 - C_{24} tels que le n-butyle, le t-butyle, l'isobutyle, le n-pentyle, l'isopentyle, le n-hexyle, le n-heptyle, le n-octyle, le nonyle, le n-décyle, le n-undécyle, le n-dodécyle, le n-tridécyle, le n-tétradécyle, le n-pentadécyle, le n-hexadécyl, le n-heptadécyle, le n-octadécyle, le radical phtyl ($CH_3[CH(CH_3)(CH_2)_3]_3CH(CH_3)CH_2CH_2$),
- Les radicaux hydrocarbonés fluorés en C_4 - C_{24} tels que ceux répondant à la formule $-(CH_2)_t-(CF_2)_rF$, dans laquelle r et t représentent deux entiers avec : $24 \geq r+t \geq 4$, comme par exemple :

$-(CF_2)_4F$; $-(CF_2)_5F$; $-(CF_2)_6F$; $-(CF_2)_7F$; $-(CF_2)_8F$; $-(CF_2)_9F$; $-(CF_2)_{10}F$; $-(CF_2)_{11}F$; $-(CF_2)_{12}F$; $-(CF_2)_{13}F$; $-(CF_2)_{14}F$; $-CH_2-(CF_2)_3F$; $-CH_2-(CF_2)_4F$; $-CH_2-(CF_2)_5F$; $-CH_2-(CF_2)_6F$; $-CH_2-(CF_2)_7F$; $-CH_2-(CF_2)_8F$; $-CH_2-(CF_2)_9F$; $-CH_2-(CF_2)_{10}F$; $-CH_2-(CF_2)_{11}F$; $-CH_2-(CF_2)_{12}F$; $-CH_2-(CF_2)_{13}F$; $-(CH_2)_2-(CF_2)_2F$; $-(CH_2)_2-(CF_2)_3F$; $-(CH_2)_2-(CF_2)_4F$; $-(CH_2)_2-(CF_2)_5F$; $-(CH_2)_2-(CF_2)_6F$; $-(CH_2)_2-(CF_2)_7F$; $-(CH_2)_2-(CF_2)_8F$; $-(CH_2)_2-(CF_2)_9F$; $-(CH_2)_2-(CF_2)_{10}F$; $-(CH_2)_2-(CF_2)_{11}F$; $-(CH_2)_2-(CF_2)_{12}F$; $-(CH_2)_3-(CF_2)_1F$; $-(CH_2)_{13}-(CF_2)F$; $-(CH_2)_4(CF_2)_6F$; $-(CH_2)_4(CF_2)_8F$; $(CH_2)_4(CF_2)_{10}F$; $(CH_2)_{10}(CF_2)_6F$; $-(CH_2)_{10}(CF_2)_8F$; $-(CH_2)_{10}(CF_2)_{10}F$...

Les chaînes R préférées sont celles qui contribuent à donner aux tensioactifs de formule (I) une Concentration Micellaire Critique (CMC) inférieure à 10^{-5} M. Une CMC basse apporte en effet à la nanoparticule une stabilité thermodynamique plus importante ainsi qu'une capacité de rétention plus importante des solutés encapsulés dans le compartiment hydrophobe interne. De préférence R représente une chaîne hydrocarbonée en C_{12} - C_{24} ou une chaîne hydrocarbonée fluorée en C_8 - C_{24} .

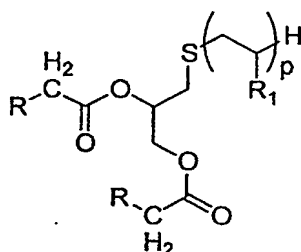
La synthèse des molécules de formule (I) peut être faite de façon simple en utilisant les méthodes classiques de la synthèse organique. Plusieurs exemples de synthèse sont illustrés dans la partie expérimentale.

En résumé, lorsque la molécule de formule (I) est synthétisée avec un groupement R de type thioalkyle, celle-ci est utilisée comme agent de transfert dans une réaction de télomérisation en présence du réactif polymérisable hydrophile (de type Tris(hydroxyméthyl) acrylamidométhane ou ses dérivés ou vinylpyrrolidone) et d'un amorceur radicalaire tel que l' α, α' -azobisbutyronitrile (AIBN) en solution dans le méthanol, le THF ou l'acétonitrile portés à l'ébullition. La proportion initiale de monomère polymérisable et d'agent de transfert permet de contrôler le degré de polymérisation du télomère et donc la solubilité du produit. Ces derniers sont obtenus par précipitation dans l'éther.

Les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels Y représente S.

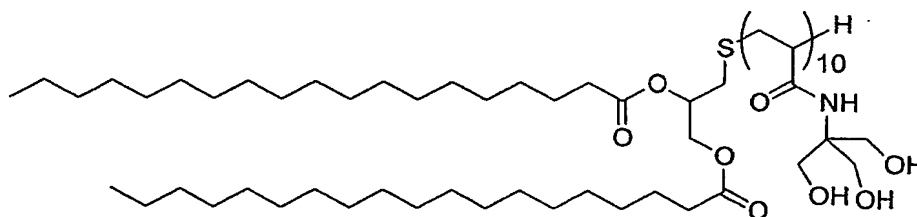
Une autre variante préférée est celle dans laquelle p représente un entier allant de 5 à 15.

De façon encore plus avantageuse, on préfère les composés répondant à la formule A ci-dessous dans laquelle R a la même définition que ci-dessus, p représente un entier allant de 5 à 15, $W=CH_2$:



Composé A

Parmi ceux-ci un composé particulièrement préféré est A1 représenté ci-dessous :



Composé A1

Un autre objet de l'invention consiste dans l'utilisation des composés de formule (I) pour la préparation de nanoparticules à cavité hydrophobe et les nanoparticules ainsi obtenues. Les particules sont fabriquées à partir des tensioactifs de formule (I) très facilement par la méthode du film qui est bien connue de l'homme du métier et qui est décrite dans l'ouvrage Liposomes, a practical approach, R.R.C. New, Ed., Oxford University Press, New-York, 1990. Ce procédé peut être résumé de la façon suivante :

- Dissolution d'un composé de formule (I) dans un alcool ou dans un solvant chloré ;
- Evaporation du solvant ;
- Addition d'eau à une température allant de 40 à 80°C à une concentration allant de 0,5 à 50 mg/ml ;
- Traitement en fonction de la valeur de p:
- soit par simple agitation manuelle ($p > 15$)

- soit aux ultrasons à une température supérieure à la température de transition de phase du composé I ($p < 15$)

- soit par extrusion de la solution à travers un ou plusieurs filtres de porosité appropriée ($p < 15$),

5 jusqu'à l'obtention d'une solution translucide bleutée.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés pour préparer les nano particules soit sous forme d'un composé unique de formule (I), soit sous forme d'un mélange de composés de formule (I) dans lesquels la variable p prend des valeurs différentes allant de 1 à 50, préférentiellement de 5 à 15.

10 De façon plus détaillée : une solution de tensioactif dissous dans du méthanol ou du chloroforme est évaporée lentement dans un ballon afin de former un film fin sur la paroi du ballon. De l'eau distillée à 65°C est additionnée afin de réhydrater le film, à une concentration de 2,5 mg/ml. La solution obtenue est ensuite soumise aux ultrasons pendant 30 minutes dans un bain de sonication à une température supérieure à la
15 température de transition de phase du tensioactif dispersé jusqu'à l'obtention d'une solution translucide bleutée. On peut également pour cette dernière étape remplacer la sonication par une extrusion répétée de la solution au travers de deux filtres de polycarbonate de porosité 200nm, montés en série. Un double traitement de sonication et d'extrusion peut également être prévu.

20 De façon étonnante, à partir des composés de formule générale (I), dont la valeur de p est inférieure à 15 et lorsque R représente une chaîne hydrocarbonée comprenant au moins 12 atomes de carbone, on observe la formation de nanoparticules de forme allongée, désignées ellipsoïdes en raison de leur forme en grain de riz (figure 1a).

25 **Etude des particules ellipsoïdes obtenues à partir des composés de structure (I)**

En effet, à partir des dérivés de formule générale (I), lorsque p est compris entre 5 et 15, on observe la formation de particules originales dont la forme évoque un grain de riz et dont la taille diminue lorsque p augmente (figure 2). Lorsque p est supérieur à 15 la taille des objets obtenus est inférieure à 10 nm et la nature des
30 agrégats formés est essentiellement micellaire.

La taille et la stabilité mécanique dans le temps des particules obtenues dans la solution ont été mesurées après filtration par diffraction dynamique de la lumière (High Performance Particle Sizer, Malvern). La nature des particules obtenues a été étudiée par microscopie électronique par transmission après coloration négative de l'échantillon ou
35 après cryofracture. La Concentration d'Agrégation Critique de ces tensioactifs a été déterminée par tensiométrie et par spectrofluorimétrie par la méthode du marqueur fluorescent. En outre la technique de tensiométrie de Wilhelmy a permis de déterminer les tensions superficielles limites et l'aire de la tête polaire à l'interface eau-air (figure 2). Ces

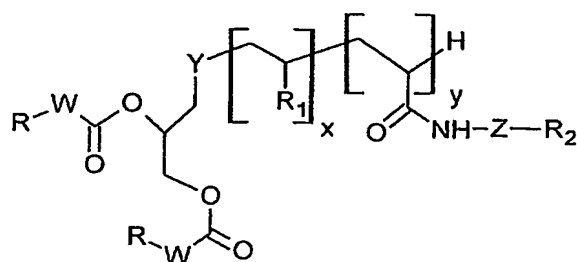
composés présentent des CMC relativement basses de l'ordre de 10^{-5} M. La CMC de ces tensioactifs n'évolue quasiment pas en fonction de p (figure 2). Pour faire évoluer cette valeur à la baisse ou à la hausse il faut respectivement augmenter ou diminuer la longueur des chaînes hydrocarbonées. La température de transition de phase de ces tensioactifs a été
 5 déterminée par spectrofluorimétrie de polarisation et par diffusion de la lumière (figure 3). La température de transition de phase n'évolue quasiment pas pour des longueurs de chaînes constante lorsque p augmente ($41^{\circ}\text{C} < T_m < 44^{\circ}\text{C}$)

Le diamètre hydrodynamique (D_H) des édifices supramoléculaires suit une loi inverse à la variation du degré de polymérisation moyen des télomères : au plus le
 10 volume relatif de la partie polaire est important, au plus la courbure des membranes est importante (figure 2). Ce résultat a été confirmé par microscopie électronique. Au delà de $p=20$, tous les clichés montrent des solutions micellaires (figure 1b). En revanche, en deçà de cette valeur, ils présentent des édifices supramoléculaires ressemblant à des objets oblongs en forme de grain de riz qui ne présentent pas de cavité aqueuse interne en MET
 15 après coloration négative (figure 1a).

Par granulométrie, il apparaît que pour le composé de structure (A) avec $p = 5$ et $R = C_{17}H_{35}$, le diamètre hydrodynamique des particules obtenues est de 148 nm. Ces objets présentent une stabilité très grande dans le temps qui augmente proportionnellement à la valeur de p (de 2 semaines pour $p=5$ à plusieurs mois pour $p=25$).

20 Ces particules ellipsoïdales présentent des caractéristiques de structure originale et leur diamètre hydrodynamique moyen peut être modulé aisément par la variation de p , c'est-à-dire du nombre de motifs monomériques constituant la partie hydrophile polymérique. Les particules de l'invention ont également montré une capacité à encapsuler des actifs hydrophobes. Cette incorporation peut être réalisée en utilisant les
 25 techniques bien connues de l'homme du métier. Par exemple, l'encapsulation peut être réalisée par dissolution de l'actif dans une solution préformée d'ellipsoïdes ou de micelles, par la procédure huile dans l'eau ou par dialyse. Les composés thérapeutiques qui peuvent être encapsulés sont tous les composés, de préférence hydrophobe, qui peuvent être
 30 incorporés de manière stable à ces édifices micellaires ou ellipsoïdes. Différentes familles de principes actifs peu hydrophiles ou hydrophobes peuvent être encapsulés ou dissous par l'intermédiaire de ces objets incluant les anticancéreux, des antibiotiques, des immunomodulateurs, des stéroïdes, des antiinflammatoires ou des nucléotides. Les composés hydrophiles susceptibles de se complexer à la partie polaire des nanoparticules peuvent également être encapsulés ou vectorisés. La dose d'actif effectivement encapsulée
 35 dans ces nanoparticules est déterminée après filtration de l'actif non encapsulé par CLHP, par spectrométrie UV ou de fluorescence ainsi que par RMN ^1H .

Outre les composés de formule (I), les nanoparticules micellaires et ellipsoïdales de l'invention peuvent comporter en outre de préférence au moins un composé répondant à la formule (II) ci-dessous :



(II)

dans laquelle :

- Y représente un atome de soufre ou le groupement $\text{-NH-CO-CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$
- W représente un groupement -NH- ou $\text{-CH}_2\text{-}$
- lorsque Y représente $\text{-NH-CO-CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$, alors W représente $\text{-CH}_2\text{-}$
- x représente 0 ou un nombre entier allant de 1 à 30 ;
- y représente 0 ou un nombre entier allant de 1 à 10 ;
- x et y n'étant pas nuls simultanément ;
- R_1 représente un groupement hydrophile identique à ceux

précédemment décrits pour la formule (I) ;

- R_2 représente un groupement de reconnaissance qui est choisi en fonction de la cible cellulaire, de préférence il est choisi parmi les groupements ayant une affinité prononcée pour la cible biologique du principe actif véhiculé dans la vésicule.

R_2 peut être de nature saccharidique (ciblage des lectines membranaires spécifiques qui se retrouvent dans des tissus particuliers et qui reconnaissent sélectivement soit le galactose –cas du foie, des os, de certaines tumeurs cancéreuses-, soit le mannose –cas des macrophages, du cœur-, soit l'acide sialique- cas des érythrocytes-...), de nature hormonale (tels que des stéroïdes), de nature synthétique tel que le gleevek pour cibler les kinases, des anticorps spécifiques, la biotine qui se lie à certaines protéines spécifiques, et plus généralement tout substrat dont les recherches antérieures ont démontré la spécificité de reconnaissance. On peut citer, par exemple, parmi les peptides utilisables dans la présente invention : la séquence RGD, connue pour son affinité pour les intégrines $\alpha\text{V}\beta 3$.

On peut prévoir qu'une même molécule de formule (II) comporte un ou plusieurs groupements R_2 de reconnaissance identiques ou plusieurs groupements de

reconnaissance R_2 différents, ce qui permet de diriger les particules vers plusieurs cibles biologiques distinctes.

- Le groupement R obéit aux mêmes règles que celles précédemment définies pour la structure du composé de formule (I).

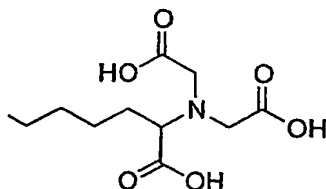
5 - Z est un bras espaceur qui relie le groupement de reconnaissance R_2 à la chaîne polymérique. Z est lié à R_2 au moyen d'une liaison qui peut être choisie parmi les fonctions $-O-CO-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-NH-$, $-NH-CO-O-$, $O-CO-O-$, $-O-$, $-CH=N-$, $-S-$ ou par complexation d'un atome de nickel (Chikh *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1567 (2002) 204-212). Celui ci peut se lier d'une part à un tag de polyhistidine fixé sur l'agent de
10 ciblage et d'autre part à un polyacide de type NTA fixé sur la chaîne polymérique.

Le bras espaceur Z peut être constitué d'une chaîne peptidique. Celle-ci peut être fixée sur la chaîne oligomérique par l'intermédiaire de la chaîne latérale ou principale de l'acide aminé situé en extrémité. Ce bras espaceur comprend 1 à 5 acides aminés, préférentiellement 1 à 3 acides aminés.

15 Les acides aminés constituant le bras espaceur Z, sont choisis parmi les acides aminés naturels comme l'alanine, l'arginine, l'asparagine, l'acide aspartique, la cystéine, la glutamine, l'acide glutamique, la glycine, l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la proline, la sérine, la thréonine, le tryptophane, la tyrosine, la valine, ou les acides aminés non naturels tels que l'hydroxyproline, la
20 norleucine, l'ornithine, la citrulline, la cyclohexylalanine. Ce bras espaceur Z peut être constitué d'un résidu tyrosine permettant le suivi *in vivo* du vecteur après marquage à ^{125}I ou ^{131}I .

On peut également envisager d'employer comme groupement Z des acides Ω -aminés tels que l'acide 3-aminopropionique et l'acide 4-amino-butyrique, mais
25 également l'éthanolamine, la 3-propanolamine ou des diamines de formule $-NH-(CH_2)_r-NH-$ dans laquelle r représente un entier allant de 2 à 6.

Lors d'une liaison par complexation d'un atome de nickel, le groupement $-Z-R_2$ est constitué par un groupement NTA de formule :



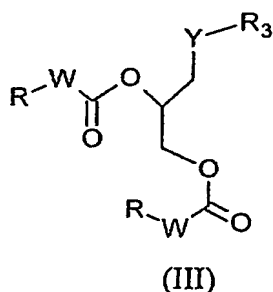
30 De préférence, les particules ellipsoïdales et les micelles formées à partir des composés de formule (I) de l'invention comportent de 1 à 5% d'un ou plusieurs composés de formule (II) ce qui permet de favoriser le ciblage de ces nanoparticules vers leur cible biologique sans altérer leur organisation.

Ces télomères lipidiques (II) présentent l'avantage, grâce à leur partie hydrophile oligomérique, de pouvoir éloigner les agents de reconnaissance greffés de la surface des particules micellaires et ellipsoïdales, favorisant ainsi leur reconnaissance par les cellules ou les tissus cibles. L'autre avantage lié à l'utilisation de ces lipides de ciblage (II) est la possibilité de multiplier les motifs de reconnaissance sur un seul composé grâce à la technique de télomérisation. Les facteurs x et y sont en effet faciles à contrôler et dépendent étroitement de la proportion de monomères et d'agent télogène mis en réaction.

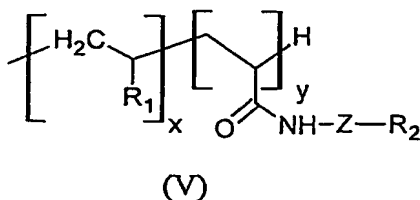
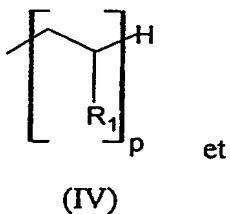
La ligation des agents de reconnaissance peut être réalisée avant la télomérisation de la tête hydrophile si il y a compatibilité avec les conditions réactionnelles. Les agents de reconnaissance peuvent également être fixés sur la tête polaire oligomérique après formation des vésicules tubulaires. La partie hydrophile télomérisée est alors fonctionnalisée par des groupements susceptibles d'assurer le couplage avec ces agents de reconnaissance. Les différentes techniques de couplage susceptibles d'être utilisées sont bien connues de l'homme du métier et elles sont notamment décrites dans : Allen et *al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1237 (1995) 99-108; Sapro, Prog. Lipids Res., 42 (2003) 439-462, Hansen et *al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1239 (1995) 133-144.

Les composés de formule (II) constituent un autre objet de l'invention.

Les composés de formule (I) et de formule (II) définis ci-dessus peuvent être regroupés sous une formule commune (III) :



dans laquelle R, W et Y ont la même définition que ci-dessus et R₃ représente un groupement choisi parmi :



R_1 ayant la même définition que dans les formules (I) et (II), p ayant la même définition que dans la formule (I), x , y , Z , R_2 ayant la même définition que dans la formule (II).

L'invention a encore pour objet l'association des nano particules ou systèmes micellaires décrits ci-dessus selon avec au moins un principe actif choisi parmi les principes actifs thérapeutiques, les substances cosmétiques, les agents de diagnostic médical.

Les applications visées incluent le transport de principes actifs, notamment de principes actifs thérapeutiques, la délivrance épidermique de substances cosmétiques, les agents de diagnostic médical. Notamment le transport d'actifs anticancéreux, de vaccins, de matériel génétique, d'enzymes, d'hormones, de vitamines, de sucres, de protéines et de peptides, de lipides, de molécules organiques et inorganiques.

La présente invention a donc en outre pour objet toute composition, notamment toute composition thérapeutique, de diagnostic ou cosmétique comprenant au moins un principe actif en association avec des nano particules telles que décrites ci-dessus, et en particulier toute composition comprenant au moins un principe actif encapsulé dans une ellipsoïde ou micelle selon la présente invention.

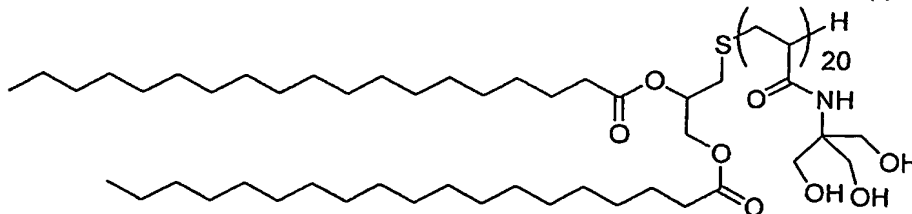
PARTIE EXPERIMENTALE :

La Figure 1 représente des clichés de Microscopie Electronique par Transmission de phase (coloration négative à l'acétate d'uranyle 20 %) de dispersions aqueuses de composés de formule A avec $R=C_{17}H_{35}$ et $p=5$ (a) et $R=C_{17}H_{35}$ et $p=20$ (b), et de microscopie électronique après cryofracture du composé de formule A avec $R=C_{17}H_{35}$ et $p=8$ (c)

La Figure 2 est un tableau rassemblant les résultats d'étude physico-chimique et granulométrique de dispersions aqueuses des composés de structure A avec $R=C_{17}H_{35}$, et p variable.

La Figure 3 représente les températures de transition de phase mesurées par diffusion de lumière et rappel des valeurs mesurées en spectrofluorimétrie

Exemple de synthèse d'un tensioactif de formule générale (I)



Composé TE 17-20

• rac 3-(*trityl*mercapto) propane-1,2-diol (**Composé 1**)

10 g (92,6 mmol) de 3-mercapto-1,2-propane diol et 13,54 mL (97,23 mmol, 1,05 équ.) de Triéthylamine (TEA) sont solubilisés dans 100 mL de THF. 27,07 g (97,23 mmol, 1,05 équ.) de chlorure de triphénylméthyle dissous dans 10 mL de THF sont additionnés goutte à goutte au mélange à une température inférieure à 30 °C. A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est laissé sous agitation, à froid, en maintenant le pH à 8-9 par ajout de TEA. L'excès de chlorure de triphénylméthyle est éliminé par ajout d'une solution de NaHCO₃ saturée avant d'évaporer le THF sous pression réduite. Le produit brut est repris dans CH₂Cl₂ avant d'être lavé avec une solution normale de HCl puis de NaHCO₃ et d'être séché sur Na₂SO₄. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice élue en gradient (cyclohexane/AcOEt 7 :3 à 1 :1). 28,8 g de produit pur sont obtenus sous forme de poudre blanche. R_fproduit : 0,4 (CCM – AcOEt/cyclohexane 7 :3). Rendement : 89%. Pf : 97-98 °C

RMN ¹H/(CDCl₃) : δ (ppm) 7,42-7,27 (m, 15H, aromatiques du trityle) ; 3,50 (m, 3H, CHOH, CH₂OH) ; 2,80 (m, 1H, OH) ; 2,50 (t, 3H, OH, CH₂S)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 144,6 (SCC phényl x3) ; 129,6 (C_{para} phényl x3) ; 128,0 (C_{ortho} phényl x6) ; 126,8 (C_{méta} phényl x6) ; 70,6 (CHOH) ; 67,0 (SCPh₃) ; 65,5 (CH₂OH) ; 35,4 (CH₂S)

20 • rac 3-(*trityl*mercapto)propane-1,2-diyl diheptadécanoate (**composé 2**)

0,5 g (1,43 mmol) de **Composé 1** et 0,523 g (4,28 mmol, 3 équ.) de Diméthyl aminiptridine (DMAP) sont solubilisés dans 10 mL de CH₂Cl₂ et refroidis par un bain de glace. 0,952 g (3,14 mmol, 2,2 équ.) de chlorure de stéaroyle solubilisé dans 5 mL de CH₂Cl₂ est alors ajouté goutte à goutte par l'intermédiaire d'une ampoule à brome. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 2 heures après la fin de l'addition. Les sels de DMAP formés sont éliminés par filtration puis le brut réactionnel est évaporé à sec et finalement repris dans un mélange MeOH/Et₂O dans lequel le produit cristallise. 1,07 g de produit pur sont obtenus sous forme d'une poudre blanche. R_fproduit : 0,3 (CCM – AcOEt/cyclohexane 7 :3). Rendement : 85 %. Pf : 52-53 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7,30-7,15 (m, 15H, aromatiques du trityle) ; 5,16 (quint., 1/3H, CHO) ; 4,78 (quint., 2/3H, CHO) ; 4,1 (dddd, 2H, CH₂O) ; 3,10 (t, 2/3H, CH₂S) ; 2,48 (t, 4/3H, CH₂S) ; 2,21 (m, 4H, CH₂CO x2) ; 1,30 (m, 60H, (CH₂)₁₅) ; 0,88 (t, 6H, CH₃)

RMN ¹³C/(CDCl₃) : δ (ppm) 172,2 (OCOCH₂ x2) ; 144,4 (SCC phényl x3) ; 129,7 (C_{para} phényl x3) ; 128,2 (C_{ortho} phényl x6) ; 127,1 (C_{méta} phényl x6) ; 70,2

(CHO) ; 67,4 (SCPh₃) ; 64,1 (CH₂O) ; 34,2 (CH₂COO x2) ; 32,6 (CH₂S) ; 29,5 ((CH₂)_n x2) ; 24,9 (CH₂CH₂COO x2) ; 22,7 (CH₂CH₃ x2) ; 14,1 (CH₃ x2)

• rac 3-Mercaptopropane-1,2-diyl diheptadécanoate (**Composé 3**)

A partir de 0,5 g (0,56 mmol) de **composé 2**, et 0,066 g (0,56 mmol, 1 équ.) de triéthylsilane, après ajout d'une solution à 5 % en TFA dans le CH₂Cl₂ et lavages usuels, le brut est évaporé à sec et purifié par cristallisation dans un mélange Et₂O/MeOH. 0,326 g de produit pur est ainsi récupéré sous forme d'une poudre blanche. Rf_{produit} : 0,5 (CCM - acétate d'éthyle/cyclohexane 7:3). Rendement : 90 %.

Pf : 49-51 °C.

RMN ¹H(/CDCl₃) : δ (ppm) 5,1 (m, 1H, CHO) ; 4,31 (ddd, 2H, CH₂O) ; 3,10 (t, 2/3H, CH₂S) ; 2,73 (t, 4/3H, CH₂S) ; 2,30 (m, 4H, CH₂CO x2) ; 1,47 (SH) ; 1,25 (m, 60H, (CH₂)₁₅ x2) ; 0,88 (t, 6H, CH₃ x2)

RMN ¹³C(/CDCl₃) : δ (ppm) 172,5 (CH₂OCO, CHOCO) ; 71,8 (CHO) ; 62,4 (CH₂O) ; 34,2 (CH₂COO x2) ; 32,4 (CH₂SH) ; 29,5 ((CH₂)_n x2) ; 24,9 (CH₂CH₂COO x2) ; 22,7 (CH₂CH₃ x2) ; 14,1 (CH₃ x2)

Composé TE 17-20

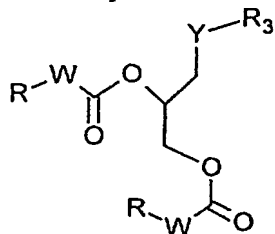
1,09 g (6,25 mmol, 5 équ.) de Tris(hydroxyméthyl)acrylamidométhane est solubilisé dans 15 mL de MeOH fraîchement distillé. Le mélange est placé sous agitation et barbotage d'argon puis mis en chauffe. Dès ébullition, une solution contenant 0,04 g (0,25 mmol, 0,2 équ.) d'AIBN et 0,8 g (1,25 mmol) de **Composé 3** dans un minimum de THF fraîchement distillé (approximativement 1 mL) et préalablement dégazée par un flux d'argon est injectée. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince avec la disparition du thiol (AcOEt/cyclohexane 7:3). Après retour à température ambiante, le brut réactionnel est plongé dans de l'Et₂O froid sous vive agitation où le télomère précipite. 1,2 g de produit est obtenu sous forme de poudre blanche. Rendement : 70 %

RMN ¹H(/DMSO) : δ (ppm) 7,23 (m, 19,8H, NH xDPN) ; 4,78 (m, 60H, OH x3xDPN) ; 0,86 (m, 6H, CH₃ x2)

DPN : 20

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (III) :



(III)

5

dans laquelle

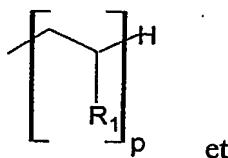
- R représente un groupement choisi parmi : les radicaux hydrocarbonés en C₄-C₂₄ ; les radicaux hydrocarbonés fluorés en C₄-C₂₄ ; les radicaux thioalkyls en C₄-C₂₄,

10

- W représente un groupement -NH- ou un groupement -CH₂-

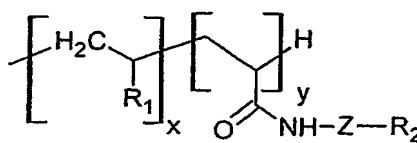
- Y représente un atome de soufre ou le groupement -NH-CO-CH₂CH₂S-

- R₃ représente un groupement choisi parmi ceux de formule (IV) et (V) :



(IV)

et

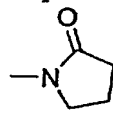
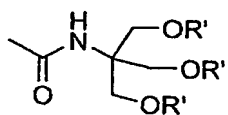


(V)

15

- p représente un entier allant de 1 à 50

- R₁ représente un groupement choisi parmi les radicaux suivants :



dans lesquels R' représente H ou un groupement hydrophile

20

- x représente 0 ou un nombre entier allant de 1 à 30 ;

- y représente 0 ou un nombre entier allant de 1 à 10 ;

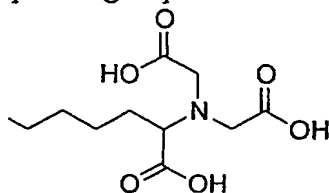
- x et y n'étant pas nuls simultanément ;

- R₂ représente un groupement de reconnaissance ayant une affinité pour une cible biologique

25

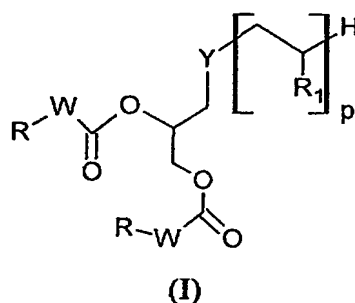
- Z est un bras espaceur ; Z est lié à R₂ au moyen d'une liaison qui peut être choisie parmi les fonctions -O-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-O-, O-CO-O-, -O-, -CH=N-, -S- ou par complexation d'un atome de nickel ; Z peut être choisi parmi une chaîne peptidique, d'un acide Ω-aminé, l'éthanolamine, la 3-propanolamine ou des

diamines de formule $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}-$ dans laquelle r représente un entier allant de 2 à 6, le groupement $-\text{Z}-\text{R}_2$ peut être constitué par un groupement NTA de formule :



5 étant entendu que lorsque R_3 représente un groupement de formule (IV), p représente un entier allant de 1 à 30, W représente $-\text{NH}-$ alors Y représente $-\text{S}-$; lorsque R_3 représente un groupement de formule (V) et W représente $-\text{NH}-$ alors Y représente $-\text{S}-$.

2. Composé selon la revendication 1 répondant à la formule (I) :



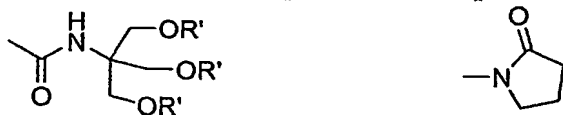
dans laquelle :

Y représente un atome de soufre ou le groupement $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$

W représente un groupement $-\text{NH}-$ ou un groupement $-\text{CH}_2-$

p représente un entier allant de 1 à 50

R_1 représente un groupement choisi parmi les radicaux suivants :



dans lesquels R' représente H ou un composé hydrocarboné polyhydroxylé en C_4-C_{24} ;

R représente un groupement choisi parmi : les radicaux hydrocarbonés en C_4-C_{24} ; les radicaux hydrocarbonés fluorés en C_4-C_{24} ; les radicaux thioalkyls en C_4-C_{24} , étant entendu que lorsque p représente un entier allant de 1 à 30 et W représente $-\text{NH}-$ alors Y représente $-\text{S}-$.

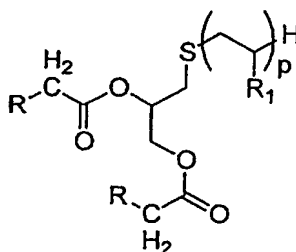
3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le groupement R est choisi parmi les radicaux suivants :

- Le radical thiooctyl
- Les radicaux hydrocarbonés en $C_{12}-C_{24}$,
- Les radicaux hydrocarbonés fluorés en C_8-C_{24} .

4. Composé selon la revendication 2 ou la revendication 3, caractérisé en ce que Y représente S.

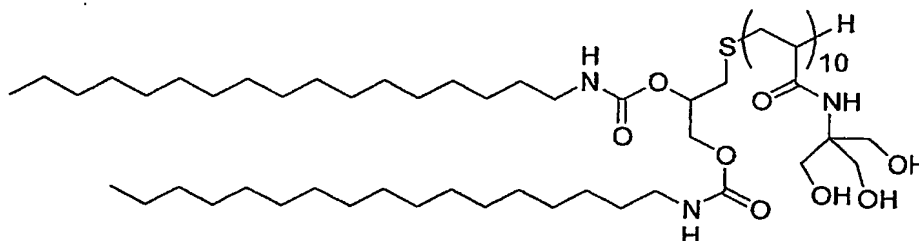
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que p représente un entier allant de 5 à 15.

6. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule A dans laquelle p représente un entier allant de 5 à 15 :



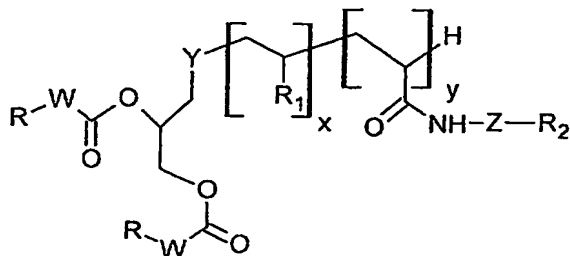
Composé A

7. Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il répond à la formule A1 :



Composé A1

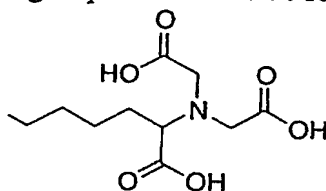
8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (II) :



(II)

dans laquelle :

- Y représente un atome de soufre ou le groupement $\text{-NH-CO-CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$
- W représente un groupement -NH- ou $\text{-CH}_2\text{-}$
- lorsque Y représente $\text{-NH-CO-CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$, alors W représente $\text{-CH}_2\text{-}$
- x représente 0 ou un nombre entier allant de 1 à 30 ;
- y représente 0 ou un nombre entier allant de 1 à 10 ;
- x et y n'étant pas nuls simultanément ;
- R_1 représente un groupement hydrophile ;
- R_2 représente un groupement de reconnaissance ayant une affinité pour une cible biologique ;
- R représente un groupement choisi parmi : les radicaux hydrocarbonés en $\text{C}_4\text{-C}_{24}$; les radicaux hydrocarbonés fluorés en $\text{C}_4\text{-C}_{24}$; les radicaux thioalkyls en $\text{C}_4\text{-C}_{24}$,
- Z est un bras espaceur ; Z est lié à R_2 au moyen d'une liaison qui peut être choisie parmi les fonctions -O-CO- , -CO-NH- , -NH-CO-NH- , -NH-CO-O- , O-CO-O- , -O- , -CH=N- , -S- ou par complexation d'un atome de nickel ; Z est choisi parmi une chaîne peptidique ; un acide Ω -aminé ; l'éthanolamine, la 3-propanolamine ; des diamines de formule $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-}$ dans laquelle r représente un entier allant de 2 à 6 ; ou le groupement -Z-R_2 est constitué par un groupement NTA de formule :



9. Procédé de préparation de nano particules à cavité hydrophobe caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :

- Dissolution d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 2 à 7 dans un alcool ou dans un solvant chloré ;
- Evaporation du solvant ;
- Addition d'eau à une température allant de 40 à 80°C à une concentration allant de 0,5 à 50 mg/ml ;
- Traitement en fonction de la valeur de p:
 - soit par simple agitation manuelle ($p > 15$)
 - soit aux ultrasons à une température supérieure à la température de transition de phase du composé I ($p < 15$)

- soit par extrusion de la solution à travers un ou plusieurs filtres de porosité appropriée ($p < 15$),

jusqu'à l'obtention d'une solution translucide bleutée .

5 10. Nano particule à cavité hydrophobe caractérisée en ce qu'elle comporte un ou plusieurs composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 2 à 7.

11. Nano particule selon la revendication 10, caractérisée en ce que dans la formule (I) p a une valeur allant de 5 à 15 et R représente une chaîne hydrocarbonée comprenant au moins 12 atomes de carbone.

10 12. Nano particule selon la revendication 10 ou la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comporte en outre de 1 à 5% d'au moins un composé répondant à la formule (II) selon la revendication 8.

15 13. Association d'au moins une nano particule selon l'une quelconque des revendications 10 à 12 avec au moins un principe actif choisi parmi les principes actifs thérapeutiques, les substances cosmétiques, les agents de diagnostic médical.

14. Composition caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif encapsulé dans une nano particule selon l'une quelconque des revendications 10 à 12.

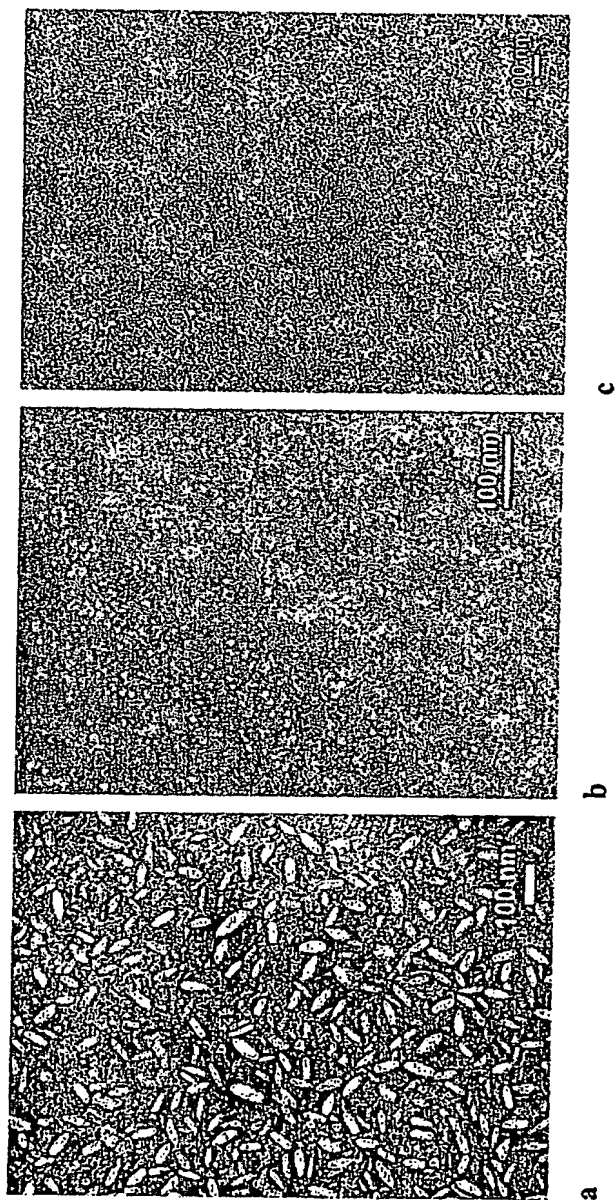


FIGURE 1

Composés A R=C ₁₇ H ₃₅	Diamètre hydrodynamique D_H (nm)	Indice de polydispersité	CMC (mM)	γ_{CMC} (mN.m ⁻¹)	Aire de la tête polaire A (Å ²)
p=5	148 ± 12	0,21	n.d.*	n.d.*	n.d.*
p=8	123 ± 4	0,28	1,14.10 ⁻¹	49,5	66,5
p=11	55 ± 5	0,37	8,71.10 ⁻²	47,4	74,8
p=15	36 ± 2	0,30	6,88.10 ⁻²	54,5	82,3
p=25	8 ± 1	0,37	8,43.10 ⁻²	57,7	85,5
p=45	4 ± 1	0,35	7,62.10 ⁻²	56,5	93,5
p=50	4 ± 2	0,38	-	-	-
p=66	4 ± 1	0,35	-	-	-

FIGURE 2

Composés A	p=5	p=8	p=11
$Tm_{granulo}$	42,4 ± 0,5 °C	41 ± 1 °C	44 ± 1 °C
Tm_{fluo}	42 ± 1 °C	41	46 ± 1 °C

FIGURE 3

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 © W / 210103



Vos références pour ce dossier (facultatif)		VCstsF1578/4FR
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0405276
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
NOUVEAUX TENSIO-ACTIFS TELOMERES ET LEURS APPLICATIONS		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
TS PHARMA		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	PUCCI
	Prénoms	Bernard
Adresse	Rue	12 avenue des Alpilles
	Code postal et ville	13191 4101 MOLLEGES
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	POLIDORI
	Prénoms	Ange
Adresse	Rue	16D avenue de la Synagogue
	Code postal et ville	81410 1010 AVIGNON
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	MICHEL
	Prénoms	Nicolas
Adresse	Rue	14 rue Ledru-Rollin
	Code postal et ville	81410 1010 AVIGNON
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Paris, le 14 mai 2004 CORIZZI Valérie 04-0315		

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

INV

08 113 0 W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		VCstsF1578/4FR
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		040128
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
NOUVEAUX TENSIO-ACTIFS TELOMERES ET LEURS APPLICATIONS		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
TS PHARMA		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	FABIANO
	Prénoms	Anne-Sylvie
	Adresse	Rue
		Allée de la pause
		Code postal et ville
		1814121101 ATLTHEN LES PALAUDS
	Société d'appartenance (facultatif)	
2	Nom	SALLES
	Prénoms	Jean-Pierre
	Adresse	Rue
		830 Chemin de Vergon
		Code postal et ville
		113151101 Egulles
	Société d'appartenance (facultatif)	
3	Nom	
	Prénoms	
	Adresse	Rue
		Code postal et ville
	Société d'appartenance (facultatif)	
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S)		
DU (DES) DEMANDEUR(S)		
OU DU MANDATAIRE		
(Nom et qualité du signataire)		
Paris, le 14 mai 2004		
CORIZZI Valérie		
04-0315		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.